

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

---



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Gebrauchsmusteranmeldung

Aktenzeichen: 201 15 429.3

Anmeldetag: 18. September 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Opioide in der Harninkontinenz

IPC: A 61 K 31/485

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 3. Juni 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Weihmayer".

**Gebrauchsmusteranmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**  
**(eigenes Zeichen: G 3083)**

**Opiode in der Harninkontinenz**

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Opioiden zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Stressinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten

15

Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

25

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionstreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbesondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar schmerhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harn-

30

blasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem un-  
5 angenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbes-  
serung zu erreichen.

- Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harnin-  
10 kontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hem-  
mende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck  
verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholy-  
15 tika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu  $\alpha$ -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu  $\beta$ -  
Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol.  
20

Auch bestimmte Diarylmethylpiperazine und –piperidine sind für diese  
Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Ebenso wurde für Tramadol  
ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell  
rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO  
25 98/46216). Weiterhin gibt es in der Literatur Untersuchungen zur  
Charakterisierung der opioiden Nebenwirkung Harnretention, woraus sich  
einige Hinweise auf die Beeinflussung der Blasenfunktionen durch  
schwache Opioide wie Diphenoxylat (Fowler et al., 1987 J. Urol 138:735-  
738) und Meperidin (Doyle and Briscoe, 1976 Br J Urol 48:329-335), durch  
30 gemischte Opioidagonisten / -antagonisten wie Buprenorphin (Malinovsky  
et al., 1998 Anesth Analg 87:456-461; Drenger and Magora, 1989 Anesth  
Analg 69:348-353), Pentazocin (Shimizu et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 131

(3): 610 – 616) und Nalbuphin (Malinovsky et al., 1998, a.a.O), sowie durch starke Opioide wie Morphin (Malinovsky et al., 1998 a.a.O; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep;48(1):31) und Fentanyl (Malinovsky et al., 1998 a.a.O) ergeben. Allerdings erfolgten diese Untersuchungen zumeist in analgetisch wirksamen Konzentrationen.

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist aber zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durchweg alle Opioide, bzw. alle Substanzen, die mit Opioid-Rezeptoren wechselwirken und deren Effekte durch Naloxon antagonisiert werden können, insbesondere die Substanzen, die über einen Opiat-Rezeptor, insbesondere den  $\mu$ -Rezeptor, wirken, bereits bei geringen Konzentrationen eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

Opioide sind halb- und vollsynthetische bzw. körpereigene Substanzen mit morphinartiger, zum Teil auch mit partiell morphinantagonistischer Wirkung. Man unterscheidet endogene Opioide (sog. opioide Peptide wie

z.B. Endorphine, Enkephaline u. Endomorphine) und exogene Opioide. Opioide sind eine Gruppe zentral angreifender Analgetika (an Opioidrezeptoren), die in der Wirkung dem Prototyp Morphin stark ähneln (z.B. Piritramid, Pethidin, I-Methadon u. Nalbuphin), sowie Substanzen, die zwar - wie das Morphin - eine eigene analgetische Wirkung besitzen, die Morphinwirkung anderer Opioide aber auch teilweise aufheben können (gemischte Opioid-Agonist-Antagonisten, z.B. Pentazocin, Buprenorphin und Nalbuphin). Exogene Opioide sind insbesondere Morphin, Codein, Thebain und deren partialsynthetische Derivate wie Buprenorphin, Heroin, Oxycodon und andere, aber auch andere Wirkstoffe, die mit Opioid-Rezeptoren wechselwirken und deren Effekte durch Naloxon antagonisiert werden können.

Die Opioide, die generell bereits bei geringen Konzentrationen eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen, demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind und hier identifiziert wurden, umfassen u.a. alle schwachen Opioide, alle starken Opioide, alle sehr starken Opioide und alle Opioide, die gemischte Antagonisten und Agonisten sind. Eine nur zur Veranschaulichung dienende und keineswegs abschließende Liste der Opioide, die bereits bei geringen Konzentrationen eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen, demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind und hier identifiziert wurden, umfaßt folgende Substanzen:

25

**(Beispiele für schwache Opioide:)**

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin

- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol

(Beispiele für starke Opioide):

- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate ( $\text{D}-\alpha$ -Acetyl-methadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide

(Beispiele für sehr starke Opioide:)

- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil

- Sufentanil

(Beispiele für gemischte Agonisten/Antagonisten:)

- Buprenorphin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Butorphanol
- Dezocin
- Meptazinol
- Nalbuphin

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Opioids, insbesondere  
5 gemäß obiger Definitionen oder Aufzählungen als freie Base oder Säure  
und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form  
ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze  
mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in  
Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer  
10 Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder  
Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von  
vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang bestimmte schwache  
15 Opioide und gemischte Opioidagonisten/-antagonisten, die bereits bei  
geringen Konzentrationen eine hervorragende Wirkung auf die  
Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung  
entsprechender Erkrankungen geeignet sind. Dementsprechend ist ein  
bevorzugter Erfindungsgegenstand die Verwendung einer der folgenden  
20 Verbindungen:

- Codein
- Dextropropoxyphen

- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

Ein ganz besonders bevorzugter Erfindungsgegenstand ist die Verwendung einer der folgenden Verbindungen:

- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Nalbuphin
- Pethidin

- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen 5 bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß diese bekannten Verbindungen physiologische Parameter, die bei vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflußen, was insbesondere an einer Verringerung des Intervalls in einem Modell mit 15 rhythmischer Blasenkontraktion zu erkennen ist. Diese Veränderung kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild betroffener Patienten bedeuten.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäß 20 Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

25

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes (mit Kationen oder Basen) versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens

einer der Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit  $\text{NH}_4^+$ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes (mit Anionen oder Säuren) versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – veträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro1b6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, a-Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beschriebenen Verwendungen und Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben diesen 5 Verbindungen auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von  
10 vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens ein Opioid, insbesondere gemäß obiger Definitionen oder Aufzählungen als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, 15 insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls bevorzugt Arzneimittel zur Behandlung von  
20 vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine der Verbindungen ausgewählt aus

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin
- Tilidin

- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

- als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen
- 5 bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.
- 10 Ein ganz besonders bevorzugter Erfindungsgegenstand sind Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine der Verbindungen ausgewählt aus:

- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Nalbuphin
- Pethidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

- Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beschriebenen Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.
- 15 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, 20 intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Eine weitere 25 Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von Fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete percutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind 30 Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel; Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien kön-

nen u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden.

- 5 Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, - mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose,
- 10 Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, 15 Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,
- 20 Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

- Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in  
25 Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines  
30 „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden.

- 5 Bevorzugtermaßen werden bei der erfundungsgemäßen Verwendung der Stoffe für ein Arzneimittel für die Harninkontinenz bzw. für ein diese Wirkstoffe enthaltendes Arzneimittel im Arzneimittel eine Dosis eingesetzt, die niedriger ist als die für eine analgetische Wirkung notwendige, also - Dosierungen unterhalb der analgetischen Wirkung verwendet. Üblich sind
- 10 Dosierungen zwischen der Untergrenze der bei Schmerztherapie verwendeten Dosis und 10% dieser Dosis, vorzugsweise zwischen 80% und 20% dieser Dosis, insbesondere zwischen 50 und 30 %.

- 15 Die folgende Auflistung gibt Auskunft über die üblichen Humandosen (inkl. maximaler Tagesdosis) ausgewählter Opioide für eine analgetische Wirkung:

<b>Substanz</b>	<b>Humandosis (inkl. maximale Tagesdosis)</b>
Codein	40-160mg (10-300mg)
Dextropropoxyphen	100-260mg (65-600mg)
Dihydrocodein	30-160mg (10-300mg)
Diphenoxylat	5-20mg (1-100mg)
Ethylmorphin	40-160mg (10-300mg)
Meptazinol	50-100mg (10-600mg)
Nalbuphin	10-20mg (1-500mg)
Pethidine (Meperidin)	25-150mg (10-400mg)
Tilidin	50-75mg (10-600mg)
Tramadol	50-100mg (10-400mg)
Viminol	50-100mg (10-400mg)
Butorphanol	1-4mg (0.5-32mg)
Dextromoramide	5-20mg (1-200mg)
Dezocin	5-20mg (1-120mg)
Diacetylmorphin (Heroin)	5-10mg (1-60mg)
Hydrocodon	5-10mg (1-60mg)
Hydromorphon	2-4mg (1-24mg)
Ketobemidon	5-10mg (1-50mg)
Levomethadon	10-20mg (2-60mg)
Levomethadyl-Acetate (I- $\alpha$ -	20-40mg (10-140mg)

Acetylmethadol (LAAM))	
Levorphanol	2-4mg (1-10mg)
Morphin	10-50mg (0.2-2000mg)
Oxycodon	5-30mg (1-120mg)
Pentazocin	25-100mg (10-360mg)
Piritramid	10-15mg (5-45mg)
Alfentanil	1-4mg (0.1-240mg)
Buprenorphin	0.3-3mg (0.1-30mg)
Fentanyl	0.1-5mg (0.1-30mg)
Remifentanil	0.2-0.8mg (0.1-2mg)
Sufentanil	0.4-0.8mg (0.1-3mg)

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.
- So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die einen Wirkstoff in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise kompoundiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren

und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

- Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Wirkstoffen auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.
- Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem ein Opioid, insbesondere eines der oben bevorzugten Opioide in Form ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, gegebenenfalls auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, verwendet werden.

- Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

### Beispiele

#### 25 Beispiel 1: Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese

rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können.

Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

5

10 **Tabelle 1:** (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

Bei hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar.

15

<b>Verbindung</b>	<b>Niedrigste Dosis (mg/kg)</b>
<b>Pentacozin</b>	0,3 (n=3)

**Schutzsprüche:**

1. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw.  
5 Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine der folgenden Verbindungen:

- Viminol

10 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

15

20